

Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych leflunomidem – przegląd literatury

Evaluation of quality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide – a literature review

Dorota Koligat¹, Piotr Leszczyński^{2,3}, Katarzyna Pawlak-Buś³, Elżbieta Nowakowska¹, Agnieszka Koligat¹

¹Katedra i Zakład Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, leflunomid, ocena jakości życia.

Key words: rheumatoid arthritis, leflunomide, assessment of quality of life.

Streszczenie

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłym postępującym procesem zapalnym błony maziowej stawów, prowadzącym do ich deformacji, dysfunkcji, a w konsekwencji nawet do kalectwa. Częstość występowania RZS wynosi 0,3–1,5% w populacji ogólnej. Reumatoidalne zapalenie stawów znacznie obniża sprawne funkcjonowanie chorego w codziennym życiu. Badania oceniające jakość życia (*Health-Related Quality of Life* – HRQoL) pacjentów z RZS weszły w kanon oceny prowadzonego leczenia jako wskaźnik jego skuteczności i jakości.

Cel pracy: Przegląd dostępnej literatury na temat oceny jakości życia pacjentów z RZS leczonych leflunomidem oraz ogólna charakterystyka kwestionariuszy wykorzystywanych w ocenie HRQoL.

Materiał i metody: Analiza literatury dostępnej w medycznych bazach danych typu PubMed, Medline, The Cochrane Library oraz w czasopiśmie naukowych.

Wnioski: Jakość życia pacjentów z RZS leczonych lekami modyfikującymi proces zapalny jest istotnym miernikiem skuteczności terapii. Na podstawie dostępnych, choć dość ograniczonych danych, można stwierdzić, że terapia leflunomidem poprawia jakość życia pacjentów z RZS, zwłaszcza w ocenie dokonanej przy użyciu specyficznych kwestionariuszy typu HAQ czy MHAQ, a także ogólnych, spośród których najczęściej jest stosowany SF-36 oraz WHOQoL.

Summary

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic progressive process of inflamed synovial joints, leading to their deformation, dysfunction, and consequently even disability. The incidence of RA in the general population is 0.3–1.5%. RA greatly reduces the smooth functioning of the patient in everyday life. Studies evaluating the quality of life (HRQoL – Health-Related Quality of Life) with RA entered the canon of the evaluation of therapy, as an indicator of its efficiency and quality.

Purpose: The aim of the study is to review the available literature on the assessment of quality of life of patients with RA treated with leflunomide and general characteristics of the available questionnaires used in the assessment of HRQoL.

Material and methods: Analysis of the available medical literature from databases such as PubMed, Medline, The Cochrane Library and journals.

Conclusions: Quality of life of patients with RA treated with drugs modifying the inflammatory process is an important measure of treatment efficacy. Based on available, but quite limited data, it can be concluded that leflunomide therapy improves quality of life of patients with RA, especially in the assessment made by using type-specific questionnaires (HAQ or MHAQ), as well as general, most of which used the SF-36 and WHOQoL.

Adres do korespondencji:

mgr Dorota Koligat, Katedra i Zakład Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Dąbrowskiego 79, 60-529 Poznań, tel./faks +48 61 854 68 94, e-mail: dorota.kol@vp.pl

Praca wpłynęła: 8.11.2011 r.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłym postępującym procesem zapalnym błony maziowej stawów, prowadzącym do degradacji tkanek stawowych i okołostawowych. Na skutek tego procesu dochodzi do deformacji i upośledzenia czynności układu ruchu, a w konsekwencji do trwałego kalectwa [1, 2].

Częstość występowania RZS wynosi 0,3–1,5% w populacji ogólnej. Szacuje się, że w Polsce na RZS choruje ok. 400 000 osób, a co roku odnotowuje się od 8000 do 16 000 nowych przypadków. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni, a szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia [3].

Powołując się na liczne badania dotyczące RZS, należy stwierdzić, że choroba coraz częściej dotyczy także osób młodych i potencjalnie produktywnych zawodowo. W przypadku ludzi młodych proces zapalny jest bardziej aktywny, a także wcześniej prowadzi do inwalidztwa. Z kolei u osób powyżej 60. roku życia wykazano gwałtowny postęp choroby oraz szybszą utratę sprawności fizycznej. Oszacowano, że przynajmniej 50% chorych poniżej 65. roku życia w ciągu pierwszych 10 lat choroby jest niezdolnych do wykonywania czynności zawodowych, a w konsekwencji przechodzi na rentę inwalidzką [3, 4].

Istotną kwestią u chorych na RZS z punktu widzenia jakości życia są choroby towarzyszące, długotrwała farmakoterapia, a także występowanie działań niepożądanych.

Zauważa się, że ponad połowa chorych na RZS ma co najmniej jedną współistniejącą inną przewlekłą chorobę. Najczęściej wymieniane są schorzenia układu oddechowego, pokarmowego, układu krążenia, cukrzyca czy amyloidoza [5].

Kwestią bardzo istotną i godną uwagi są koszty związane z RZS. Konsekwencje ekonomiczne choroby zarówno dla indywidualnego pacjenta, jak i dla społeczeństwa są kolosalne. Spośród bezpośrednich kosztów medycznych najbardziej istotna z punktu widzenia finansów jest hospitalizacja oraz opieka długoterminowa. Szacuje się, że koszty pośrednie, np. utrata dochodów z tytułu niezdolności do pracy, mogą być nawet 3–4 razy większe niż koszty bezpośrednie [6].

Leflunomid – skuteczność i bezpieczeństwo

Leflunomid (LFM) jest lekiem należącym do grupy leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Stosowanie LFM zaleca się wówczas, gdy zawodzą inne leki z grupy LMPCh lub też ich działanie jest niedostateczne.

Czynnikiem wyróżniającym LFM spośród pozostałych leków z grupy LMPCh jest mechanizm działania. Polega on na odwracalnej blokadzie syntezy nukleotydów pirymidynowych. Leczenie LFM daje dodatkową szansę skuteczności u tych chorych, u których standardowe leczenie nie przy-

niostło znaczącej poprawy lub było źle tolerowane. Obecnie stosowaną dawką LFM jest 10–20 mg/dobę [7]. Terapia LFM wywołuje zwykle wczesną i wyraźną poprawę kliniczną, co opóźnia postęp destrukcji stawów [8].

Leflunomid jest stosunkowo nowym lekiem. W Polsce do schematu farmakoterapii RZS został wprowadzony w 2004 r., natomiast w Stanach Zjednoczonych do standardu leczenia wszedł już w 1998 r. [9].

Skuteczność LFM w leczeniu aktywnej postaci RZS potwierdzono w trzech badaniach klinicznych z randomizacją, a później ugruntowano w metaanalizie przeprowadzonej przez Maddisona i wsp. [10]. Ponadto opisana została w kilku pracach o charakterze naukowym [11]. Przeprowadzone dotychczas badania potwierdzają istotny wpływ leku na znaczne obniżenie wskaźnika aktywności zapalnej RZS (DAS28) [12, 13].

Porównania skuteczności LFM zostały podjęte zarówno w stosunku do mono- [13–16], jak i politerapii [17, 18]. Porównując chorych leczonych LFM w monoterapii i w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), nie odnotowano istotnych różnic w skuteczności klinicznej w badanych grupach [12]. Na podstawie dostępnych informacji na temat LFM stwierdzono, że lek ten, jako lek modyfikujący w terapii RZS, charakteryzuje się pozytywnym wskaźnikiem korzyści względem ryzyka terapii [19].

Leflunomid w porównaniu z innymi lekami z grupy LMPCh, m.in. MTX, wykazuje duże bezpieczeństwo stosowania. W skojarzeniu z MTX nie zwiększa częstości występowania objawów niepożądanych [12] i taka terapia jest stosowana u pacjentów z RZS. Obecne dane kliniczne wskazują także na dużą skuteczność skojarzonego leczenia biologicznego z LFM [20].

Dowodem potwierdzającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LFM jest raport sporządzony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [7].

Pomimo badań potwierdzających bezpieczeństwo stosowania LFM, podejmując decyzje kliniczne, należy brać pod uwagę wszystkie aspekty medyczne. Kwalifikacja do badań klinicznych wyklucza pewne grupy pacjentów, m.in. z innymi współistniejącymi chorobami, a także osoby z niską aktywnością zapalną. Pominięcie tak dużej grupy pacjentów w prowadzonych badaniach klinicznych zaniża ich wiarygodność [5].

Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów – przegląd dostępnych narzędzi badawczych

W ciągu ostatnich lat badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (*Health-Related Quality of Life – HRQoL*) stały się przedmiotem zainteresowania klinicystów na całym świecie. Na bieżąco są podejmowane próby badania jakości życia oraz analizowania profili zdrowotnych

pacjentów z różnymi jednostkami chorobowymi w celu oszacowania skuteczności leczenia. Ocena sprawności funkcjonowania społecznego, zawodowego, a także subiektywna opinia pacjentów z RZS dotycząca jakości życia w obliczu choroby weszły w kanon oceny prowadzonej farmakoterapii, rehabilitacji i opieki pielęgniarskiej jako wskaźnik ich skuteczności i jakości.

W ocenie HRQoL najczęściej stosuje się standaryzowane kwestionariusze, samodzielnie wypełniane przez pacjenta. Kwestionariusze oceniane są pod kątem wartości psychometrycznej, badającej rzetelność, wiarygodność oraz zdolność do wychycenia zmian zachodzących w zakresie ocenianych parametrów w danym przedziale czasu.

Analiza oceny jakości życia za pomocą tego rodzaju narzędzi uwzględnia podział na kwestionariusze ogólne i specyficzne.

Na ogół językiem oryginalnych wersji kwestionariuszy jest język angielski. Aby ocena jakości życia pacjentów z określoną jednostką chorobową była wiarygodna, kwestionariusze poddawane są złożonemu procesowi adaptacji. Proces ten polega na dostosowaniu kwestionariusza do rzeczywistej sytuacji społeczeństwa, wśród którego przeprowadzana będzie ocena jakości życia. Wstępnym etapem procesu adaptacji jest zwrotne tłumaczenie kwestionariusza przez minimum dwóch niezależnych tłumaczy.

Spośród wielu dostępnych kwestionariuszy w ocenie jakości życia zależnej od występowania RZS najczęściej są stosowane: *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ), *Problem Elicitation Technique* (PET), SF-36 oraz zróżnicowane skale mierzące produktywność.

Jednym ze specyficznych kwestionariuszy jest PET. Pytania w nim zawarte odnoszą się do subiektywnej oceny postępu choroby oraz wskazują na tę sferę życia pacjenta, która w znaczny sposób została ograniczona przez rozwój choroby. Dalsze części kwestionariusza wymagają od pacjenta nadania odpowiedniej rangi wskazanym aktywnościom fizycznym [21].

Kolejnym narzędziem wykorzystywanym w ocenie jakości życia osób z RZS jest HAQ. Ten kwestionariusz należy do grupy kwestionariuszy specyficznych i jest wykorzystywany w ocenie jakości życia w kontekście RZS. Posługując się HAQ, chory ma za zadanie odpowiedzieć na pytania dotyczące codziennego funkcjonowania związanego z takimi czynnościami, jak: mycie się, ubieranie, jedzenie, chodzenie, chwytanie, sięganie po przedmioty. Ocenie w skali od 0 do 3 podlega każda z 8 grup wymienionych czynności. Im wyższa wartość HAQ, tym mniejsza sprawność chorego.

Kwestionariusz MHAQ jest zmodyfikowaną, krótszą wersją HAQ, złożoną z 8 pytań odnoszących się do oceny życia codziennego chorych na RZS. Końcowy wynik jest obliczany na podstawie średniej z każdej z 8 aktywności poruszanej w kwestionariuszu [22].

Kwestionariuszem powszechnie wykorzystywanym w ocenie jakości życia jest kwestionariusz SF-36 – narzędzie służące do subiektywnej oceny w zakresie funkcjonowania i dobrostanu w chorobach przewlekłych. Obejmuje 36 pozycji, które tworzą 8 podskal: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie ról wynikające z problemów fizycznych, ból fizyczny, ogólna percepcja stanu zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie ról spowodowane problemami emocjonalnymi oraz zdrowie psychiczne (2 łączne pomiary zdrowia fizycznego i społecznego) [23]. Sposób odpowiadania na poszczególne pogrupowane pytania jest zróżnicowany, od dychotomicznego („tak”, „nie”) po 6-stopniową skalę Likerta. Wyniki „surowe” oblicza się zgodnie z kluczem, dla każdej skali oddzielnie, a następnie przelicza się na wyniki standardowe.

W Polsce istnieje kilka wersji językowych SF-36, które różnią się od siebie. Najnowsza polska wersja SF-36v2 powstała w 2009 r. [24]. Oficjalna wersja SF-36 udostępniana jest przez *Medical Outcomes Trust and Quality Metric Incorporated* [25].

Kwestionariusz jakości życia Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization Quality of Life – WHOQoL*) został przygotowany w latach 90. ubiegłego wieku przez grupę specjalistów z 15 krajów. Zawiera 100 pytań oraz 24 skale odnoszące się do 6 obszarów jakości życia: fizycznego, psychicznego, poziomu niezależności, relacji społecznych, środowiska i duchowości.

Polska wersja kwestionariusza została przygotowana przez Jaracz i Wołowicką, przy współpracy z Kalfoss z Uniwersytetu w Oslo. Opracowano także skróconą wersję WHOQoL-BREF, która zawiera 26 pytań i obejmuje tylko cztery obszary jakości życia: fizyczny, psychiczny, społeczny i środowisko [25].

Kolejny kwestionariusz – *Nottingham Health Profile* (NHP) – został opracowany przez zespół brytyjski McEwena i wsp. [26]. Skala została zaadaptowana w wielu krajach Europy. Kwestionariusz NHP składa się z dwóch części. Część pierwsza obejmuje 38 pozycji tworzących 6 wymiarów HRQoL: sen, energia, reakcje emocjonalne, izolacja społeczna, sprawność fizyczna oraz ból. Część druga zawiera 7 pozycji obejmujących wpływ problemów związanych ze zdrowiem na takie obszary funkcjonowania, jak: praca, aktywność poza domem, życie towarzyskie, relacje z domownikami, życie seksualne, hobby, spędzanie wolnego czasu [27]. Wyniki interpretuje się następująco: im wyższy wynik, tym gorsza jakość życia w badanym obszarze.

Polska adaptacja NHP została opracowana za zgodą autorów kwestionariusza. Procedurę translacyjną i badania psychometryczne przeprowadzono zgodnie z podstawowymi zasadami adaptacji testów [25].

Narzędziem służącym do pomiaru HRQoL jest kwestionariusz EQ-5D. Został on opracowany przez Grupę EuroQol i jest powszechnie dostępny od 1990 r. EQ-5D ma 4 skła-

dowe: opis zdrowia pacjenta na podstawie kwalifikacji, ocenę rankingową zdrowia przy użyciu swojego „termometru”, ocenę zestawów zdrowia i informacje podstawowe na temat pacjenta. Wynik części dotyczącej samooceny można określić jako 5-cyfrową liczbę. Wizualna skala analogowa, będąca częścią kwestionariusza, jest wykorzystywana na wiele sposobów, m.in. do porównywania stanu zdrowia pacjenta w różnych momentach, jako źródło dowodów o skuteczności leków lub procesów do celów rejestracyjnych [28].

Arthritis Impact Measurement Scales 2 (AIMS-2) pozwala ocenić wpływ choroby na funkcjonowanie w obszarach: fizycznym, psychicznym, społecznym oraz w zakresie doznań somatycznych. Skala AIMS-2 zawiera 78 pytań, pierwsze 57 pytań obejmuje 12 podskal. Każda z podskal zawiera 4 lub 5 pozycji mieszczących się w przedziale oceny od 0 do 10. W części pytań chory może przedstawić swoją opinię co do priorytetowych obszarów jakości życia, w których chciałby uzyskać poprawę. Ocenę właściwości psychometrycznych oryginalnej skali AIMS-2 przeprowadzono wśród osób chorych na RZS, a także pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów [29].

Ocena jakości życia pacjentów leczonych leflunomidem

Literatura przedmiotu sukcesywnie wzbogaca się o publikacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LFM, a także analizy jego wpływu na poprawę jakości życia pacjentów z RZS.

W celu potwierdzenia skuteczności klinicznej oraz wykazania wpływu LFM na uzyskanie remisji choroby (RZS) prowadzono wiele badań porównujących LFM z innymi lekami z tej samej grupy terapeutycznej (LMPCh). Badaniami objęto także subiektywną ocenę jakości życia pacjentów. Wśród komparatorów LFM najczęściej wymienia się sulfasalazynę, MTX oraz leki biologiczne.

Analiza wyników kwestionariuszy HAQ, PET oraz SF-36 wielokrotnie używanych w badaniach wskazuje, że LFM wykazuje znaczną skuteczność w zakresie analizowanych parametrów. Wyniki te odnoszą się do ogólnej oceny jakości życia dokonanej przez pacjenta, wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz nasilenia bólu w SF-36. W badaniach wykazano także istotne liczby obecności tkliwych stawów dla wyników uzyskanych w zmodyfikowanym HAQ (MHAQ), PET, części fizycznej kwestionariusza SF-36, ogólnej ocenie zdrowia dokonanej przez lekarza oraz skali nasilenia bólu.

W badaniu u chorych na RZS, w którym zarówno LFM, jak i MTX porównano z placebo, wykazano skuteczność kliniczną obu stosowanych leków. Wyniki stanowią cenną argumentację przemawiającą za zasadnością prowadzenia farmakoterapii opartej na LMPCh. W analizie skuteczności obu terapii lekowych stosowano standaryzowane kwestionariusze MHAQ, SF-36, HAQ oraz PET. Na podsta-

wie przeprowadzonych badań wyciągnięto wnioski o korzystnym efekcie stosowania farmakoterapii obejmującej LFM [30].

Kolejnym badaniem, w którym podjęto próbę analizy wpływu farmakoterapii LFM na poprawę jakości życia osób z RZS, było badanie przeglądowe Hewitson i wsp. [7]. Autorzy na podstawie literatury dostępnej w medycznych bazach danych, m.in. Medline, Embase, the Cochrane Library, Econlit, HMIC, a także BestEvidence 3, potwierdzili wysoką skuteczność i wpływ LFM na poprawę jakości życia chorych na RZS. Także Schattenkirchner w swoich badaniach porównujących LFM z innymi lekami wykorzystywanymi w reumatologii podaje argumenty przemawiające za jego skutecznością w zakresie ogólnego funkcjonowania pacjentów z RZS [31].

W badaniu przeprowadzonym w Europie i Ameryce Północnej stwierdzono, że LFM w zestawieniu z placebo istotnie poprawia jakość życia pacjentów z RZS [31]. Uzyskanie przez pacjentów niższych wyników w kwestionariuszu HAQ ($-0,50$ vs $-0,29$; $p = 0,0086$) było znacznie wyższe w porównaniu z sulfasalazyną. Wykazano także wpływ LFM na uzyskanie niskich wyników MHAQ w porównaniu z MTX ($-0,29$ vs $-0,15$; $p \leq 0,05$) [31].

Wieloośrodkowe badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, Europie, Afryce Południowej i Australii także potwierdziły skuteczność LFM. Uznano, iż jest to lek o sile porównywalnej z innymi lekami modyfikującymi przebieg RZS (MTX, sulfasalazyna) [32, 33].

Podsumowanie

W ostatnich latach LFM stał się niebagatelnym elementem terapii zapalenia stawów. W badaniach klinicznych, a następnie w dłuższych obserwacjach wykazano, że LFM jest LMPCh, który hamuje postęp choroby oraz destrukcję stawów, a także poprawia jakość życia chorych. Profil bezpieczeństwa LFM jest porównywalny z profilem sulfasalazyny oraz MTX i poprawia się podczas długotrwałego stosowania leku.

W praktyce medycznej obok analizy parametrów klinicznych RZS coraz większe zainteresowanie budzi analiza wpływu stosowanej farmakoterapii na poprawę jakości życia chorych. Mimo to działania z zakresu oceny jakości codziennego funkcjonowania chorych nadal wymagają większej uwagi.

Wnioski te znajdują potwierdzenie w niezbyt obszernej literaturze analizującej ocenę jakości funkcjonowania, dostępnej zarówno w medycznych bazach danych typu Medline czy PubMed, jak i w czasopismach o charakterze naukowym.

Kwestionariuszami najczęściej wykorzystywanymi do oceny jakości życia pacjentów leczonych LFM są: SF-36, HAQ, MHAQ oraz PET.

Na podstawie przeglądu literatury z dziedziny reumatologii, farmakoekonomiki oraz oceny technologii medycznych potwierdzona została skuteczność LFM w leczeniu RZS. Leflunomid wykazuje skuteczność nie tylko w zakresie analizowanych parametrów klinicznych, lecz także w ocenie codziennego funkcjonowania chorych. Wpływ LFM na poprawę jakości życia pacjentów z RZS stał się przedmiotem kilku analiz klinicznych, których znaczna część prowadzona była w ramach badań wieloośrodkowych w wielu krajach [20].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Reumatologia. Mackiewicz S, Zimmermann-Górska I (red.). Wyd. I. PZWL, Warszawa 1995.
2. Zimmermann-Górska I. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Choroby reumatyczne. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 143-163.
3. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, et al. Disability in rheumatoid arthritis: comparison of prognostic factors across three populations. *J Rheumatol* 1987; 14: 705-709.
4. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, et al. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 494-500.
5. Wolfe F, Michaud K. Towards an epidemiology of rheumatoid arthritis outcome with respect to leflunomide randomized controlled trials overestimate treatment response and effectiveness. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 8-22.
6. Hewitson PJ, DeBroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 295-302.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava. W: AOTM, Stanowisko nr 50/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych leflunomidu (Arava) w drugim rzucie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, w ramach wykazu leków refundowanych.
8. Targońska-Stępnik B, Chudzik D, Dryglewska M, Majdan M. Ocena wpływu leczenia leflunomidem na wskaźniki procesu zapalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 1-5.
9. Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak L, Kwiatkowska M i wsp. Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 6-10.
10. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 280-286.
11. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol* 2003; 30: 2572-2579.
12. Raczkiwicz-Papierska A, Dudek A, Bachta A i wsp. Leflunomid jako lek drugiego wyboru u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Pol Merk Lek* 2007; 22: 547-550.
13. Chichasova NV, Igolkina EV, Brodetskaia KA, et al. Experience in long-term therapy of active rheumatoid arthritis with leflunomide. *Ter Arkh* 2005; 77: 33-38.
14. Balabanova RM, Makolkin VI, Shostak NA, et al. Changes in indices of inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis during early stages of basic therapy with leflunomide. *Ter Arkh* 2004; 76: 28-32.
15. Bao C, Chen S, Gu Y, et al. Leflunomide, a new disease-modifying drug for treating active rheumatoid arthritis in methotrexate-controlled phase II clinical trial. *Chin Med J* 2003; 116: 1228-1234.
16. Kuzmanova SI, Solakov PT, Batalov AZ, et al. Leflunomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Folia Med* 2003; 45: 43-47.
17. Kalden JR, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide in combination therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004; 31: 25-30.
18. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1620-1631.
19. van Riel PL, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol* 2004; 31: 21-24.
20. Jonem R, Williams B, Oed C, Rosenberg and European Leflunomide Study Group JR Kalden, et al. with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis – longterm treatment. *J Rheumatol* 2001; 28: 1983-1991.
21. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 1999; 42: 1870-1878.
22. Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 454-458.
23. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scale: a user's manual. Health Institute, Boston 1994.
24. Żołnierczyk-Zreda D, Wrześniewski K, Bugajska J, Jędryka-Góral A. Polska wersja kwestionariusza SF-36v2 do badania jakości życia. CIOP PIB, Warszawa 2009.
25. Wrześniewski K. Jak badać jakość życia pacjentów kardiologicznych? *Kardiolog* 2009; 67: 7.
26. McEwen J, Hunt S, McKenna S. A measure of perceived health: the Nottingham Health Profile. In: Measurement in health promotion and protection. Abellin T, Brzeziński ZJ, Carstairs VDI (eds.). World Health Organization, Copenhagen 1987; 590-603.
27. Hunt SM. Measuring health in clinical care and clinical trials. In: Measuring health: a practical approach, Telling Smith G (ed.). John & Sons, Chichester 1986.
28. Lis J, Jahnz-Różyk K, Hermanowski T i wsp. Koszty. Jakość i wyniki w ochronie zdrowia. Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne, Warszawa 2009; 106.
29. Bączyk G, Kleka P, Ochmańska M. Ocena właściwości psychometrycznych polskiej wersji Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS-2) dla chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2009; 47: 282-289.
30. Tugwell P, Wells G, Strand V, et al. Clinical Improvement as reflected in measures of function and Health-Related Quality Of Life following treatment with leflunomide compared with methotrex-

- ate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 506-514.
31. Schattenkirchner M. The use of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: An experimental and clinical review. *Immunopharmacology* 2000; 47: 291-298.
 32. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1595-1603.
 33. Schiff M, Kaine J for the Leflunomide RA Investigators Group, Sharp J, Strand V. X-ray analysis of 12 months treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo or methotrexate. *Arthritis Rheum* 1998; 41: S155.